

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-330593

(43)Date of publication of application : 19.12.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/12
A61K 31/415

(21)Application number : 06-126662

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 09.06.1994

(72)Inventor : OSADA KAZUSANE
TSUNODA KENJI

(54) IMPROVE FOR FATIGUE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the medicine, containing ubiquinone and biotin as active ingredients useful for treating or preventing diseases caused by physical and mental fatigues due to promotion of oxidizing phosphorylation in mitochondria and smoothing of the production of adenosine 5'-triphosphate (ATP).

CONSTITUTION: This improver for fatigues contains ubiquinolone and biotin as active ingredients. The daily dose of the ubiquinone for a healthy adult is preferably 50-5000mg and the daily dose of the biotin for the healthy adult is preferably 500-2000mg. Furthermore, the blending ratio of the respective ingredients is preferably 0.2-10 pts.wt. biotin based on 1 pt.wt. ubiquinone. A water-soluble vitamin such as pantothenic acid or nicotinic acid is preferably blended therein in order to further ensure effects.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

22.05.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(51)Int.Cl.⁶識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
A 6 1 K 31/12 ADD 9455－4 C
31/415

		審査請求	未請求	請求項の数	1	OL	（全 5 頁）
(21)出願番号	特願平6－126662	(71)出願人 000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号					
(22)出願日	平成 6 年(1994) 6 月 9 日	(72)発明者 長田 和実 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製薬株式会社内					
		(72)発明者 角田 健司 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製薬株式会社内					
		(74)代理人 弁理士 北川 富造					

(54)【発明の名称】 疲労改善剤

(57)【要約】
【目的】 ユビキノンを含有し、微量で且つより効果的な疲労改善剤を提供すること。
【構成】 ユビキノンおよびピオチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤。本発明の疲労改善剤は、肉体疲労および精神疲労に伴う諸疾患の治療およびその発生の予防、疲労発生後の回復促進などに効果がある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ユビキノンおよびビオチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、疲労改善剤に関する。更に詳しくは、ユビキノンおよびビオチンを有効成分として含有する疲労改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ユビキノンは一般に末梢血管改善薬、代謝改善薬として用いられ、心膜保護作用や心筋ミトコンドリアの ATP 合成賦活や心機能の改善などの効果が確認されている。他に、特開昭 62-59208 号公報にユビキノンと酵母エキス含有製剤の組織代謝活性について、特開昭 52-99220 号公報に重症筋無力症の症状の改善効果について、特開昭 52-99222 号公報に赤血球増加効果についてなど、多くの開示がある。

【0003】 ビオチンは生体内の脱炭酸酵素の補酵素として働き、アミノ酸代謝およびエネルギー産生系のうちでも特に解糖系および TCA サイクルにおいて重要な働きをする。これらの酵素を活性化することにより、一般にビオチンは感染等の皮膚炎、糖尿病、関節炎の治療に用いられる。また、特開昭 57-99520 号公報には糖尿病の治療について、特開昭 58-164510 号公報にはリウマチ性関節炎の炎症性障害治療についての開示がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 従来、疲労回復ビタミン剤としてはビタミン B₁（誘導体を含む）、ビタミン B₂、ニコチン酸、パントテン酸等が用いられてきた。これらはいずれも TCA サイクルの反応に関連する補酵素または配合剤である。その結果、これらのビタミン群は効率よく ATP を産生し、また間接的に乳酸の代謝を促すとされる。ATP の産生は、解糖過程および酸化的リン酸化に基づくものであるが、ミトコンドリアレベルでのエネルギー産生においては酸素の利用がユビキノンの存在に依存するものであることもまた考慮に入れるべきである。

【0005】 今のところユビキノンは上述の如く、代謝改善や ATP 産生の目的で使用されているものの、心筋に限定されていたり、乾燥酵母エキスの様なクルードな材料を多量に混じなければ効果が認められず、またその効果も十分なものであるという証拠はなかった。

【0006】 本発明は、ユビキノンを含有し、微量で且つより効果的な疲労改善剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、ユビキノンとビオチンと組み合わせが、ユビキノンによって行われる代謝的およびエネルギー的活性に対する場合と同様

に、連続筋肉疲労時における疲労防御能において驚くべき相乗効果を有することを見いだした。

【0008】 事実、ユビキノンとビオチンに見られる驚くべき相乗効果は、連続強制運動によるミトコンドリア内酵素活性の上昇と、強制運動前後において³¹P-NMR により生体中のリン分子の動態の変化を測定することにより、明示された。これらのパラメータはともに肉体疲労の改善能を示すものである。それゆえ、ユビキノンとビオチンの組み合わせによる医薬組成物によって、従来から知られているデータに基づいては予期できぬ程の微量で、単一成分の単純な加算からはどのようにしても得ることのできない相乗効果によって、予期されない薬理学的および治療学的効果を得ることができた。

【0009】 本発明は、ユビキノンおよびビオチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤である。

【0010】 本発明において、ユビキノンの有効投与量は健康成人で一日 50~50000 μg、好ましくは 50~5000 μg である。また、ビオチンでは健康成人で一日 250 μg~10000 μg、好ましくは 500~2000 μg である。各成分の配合比率はユビキノン 1 重量部に対し、ビオチン 0.2~10 重量部の範囲で有効である。また、本発明においては、効果をより確実なものにするために佐薬としてパントテン酸、チアミン、ニコチン酸などの水溶性ビタミンを用いることができる。

【0011】 本発明の有効成分である疲労改善組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の医薬品として許容される添加剤、たとえば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して、常法により顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。

【0012】 これらの医薬品として許容される添加剤はいずれも一般的に経口製剤に用いられるものであり、以下のものが挙げられる。

【0013】 賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

【0014】 崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチソル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

【0015】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0016】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0017】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキソトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 α -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0018】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0019】着色剤としては、たとえばタール色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0020】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0021】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0022】また、ドリンク剤の場合、必要に応じて他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香料などを混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。

【0023】

【発明の効果】本発明のユビキノンおよびビオチン含有組成物は、体内、特にミトコンドリア内での酸化的リン酸化を促進し、ATP産生を円滑にする作用があり、その結果肉体疲労および精神疲労に伴う諸疾患の治療およびその発生の予防、疲労発生後の回復促進などに効果がある。

【0024】

【実施例】以下実施例および試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0025】実施例1

（処方例）

ユビキノン	0.5 g
ビオチン	5 g
硬化油	225 g
L-メントール	15 g
軽質無水ケイ酸	5 g

上記の処方でビオチン、ユビキノン、硬化油およびL-メントールを混合し、造粒機にて攪拌下加熱造粒した。冷却後、粒度500 μ 以下に分離し、次いで軽質無水ケイ酸を加え、混合し分包（1.0 g）して顆粒剤を得た。

【0026】実施例2

（処方例）以下の薬剤を混合し、蒸留水により全量100mlの液剤とした。

【0027】1本（100ml中）

ユビキノン	50 μ g
ビオチン	500 μ g
パントテン酸Na	50mg
タウリン	1500mg
ニコチン酸アミド	30mg
ビタミンB ₁	5mg
ビタミンB ₂	5mg
ビタミンB ₆	5mg
人參	600mg
鹿茸	10mg
枸杞子	200mg
牛黄	1mg
ローヤルゼリー	100mg
無水カフェイン	50mg

実施例3

ドリンク剤（100ml中にタウリン1000mg、ビタミンB₁10mg、ビタミンB₂5mg、ビタミンB₆5mg、ニコチン酸アミド20mg含有）に、常法により固形脂でマイクロカプセル化したユビキノンおよびビオチンをそれぞれ1mg/dlおよび0.5mg/dlになるように添加し、さらにd, 1-塩化カルニチンを50mg添加し、ドリンク剤を調製した。

【0028】実施例4

ユビキノン0.5g、d, 1-塩化カルニチン5.5

g、ピオチン5gおよびビタミンC50gを混合し、賦形剤としてD-マンニトール299g、乳糖100g、結晶セルロース20g、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース50g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム30gを加え、混合し、打錠した。1錠600mgとした。

【0029】試験例1

久野等(疲労と休養の科学, 第6巻, 第81頁, 1991年)に準じ、Wistar系ラット雄20頭を用い、以下の実験を行った。実験時の体重は250~300gであった。食餌は、トレッドミルによる強制運動実験開始1週間前までは通常のコマーシャルダイエツと水を自由摂取させた。その後、ラットを4群に分け、対照群はそのままコマーシャルダイエツを与え、B群は1mg/kg/dayのピオチンを、Q群では0.5mg/kg/dayのユビキノンを、またQB群ではユビキノ

ンおよびピオチンをそれぞれ上記と同量コマーシャルダイエツと共に摂取させた。

【0030】1分間の安静時に続き、100m/minで3分間走行過労状態に至らせた。運動終了後5分間を回復期とした。実験開始時より、動物用MRIを用い、1分毎に右後脚の腓腹筋の³¹P NMRスペクトルを採った(図1)。左のピークから無機リン酸(Pi)、クレアチンリン酸(PCr)、残りの3つのピークがATPである。この図から、筋肉中のATPの量とクレアチンリン酸に対する無機リン酸のピークのケミカルシフト値より筋肉中のpHが求められた。

【0031】結果; 対照群、B群、Q群およびQB群における、筋肉中pHとATP量の経時的变化を図2および図3に示した。

【0032】ATPの生成、血中pHの安定性の両パラメーター共、QB群において有意な相乗効果が認められた。また、B群およびQ群においても改善の傾向が見られた。これらの結果より、ユビキノンおよびピオチンの同時摂取により、既存データでは予知されないATP産

生、抗アシドーシス効果があることが示され、疲労回復に有効であることが明らかになった。

【0033】試験例2

Oscail等の方法(J. Biol. Chem., 第246巻, 第6968頁, 1971年)に準じ、Wistar系ラット雄20頭を用い、以下の実験を行った。実験時の体重は250~300gであった。ラットを4群に分け、対照群はそのままコマーシャルダイエツを与え、B群は5mg/kg/dayのピオチン、Q群では0.5mg/kg/dayのユビキノンを、またQB群ではユビキノンおよびピオチンをそれぞれ上記と同量コマーシャルダイエツと共に摂取させると同時にトレッドミルによる強制運動を日に120分、40m/minの条件で10日間行った。実験開始後20日後に屠殺し、腓腹筋を分離し、ホモジナイズした後に分画遠心分離に供してミトコンドリアを分離した。Oscail等の方法に従い、分光光度計でミトコンドリアの酵素活性であるサイトレートシンセターゼ活性を測定した。

【0034】結果; 対照群、B群、Q群およびQB群における、酵素活性を運動開始前後で比較した。その結果、運動開始10日後にはQ群、QB群において有意な酵素活性の上昇がみられたがB群、対照群ではわずかな上昇がみられたにすぎなかった。またQB群の驚くべき活性上昇は、B群およびQ群の単純な加算から予測される結果を大幅に上回るものであった(図4)。

【図面の簡単な説明】

【図1】安静時の³¹P NMRスペクトルを示す。

【図2】筋肉中pHの経時的变化を示す。横軸に時間、縦軸に細胞内pHを示す。

【図3】筋肉中ATP量の経時的变化を示す。横軸に時間、縦軸に総ATP量(3つのATPピークの総和)の相対値変化を示す(安静時を1.0とした)。

【図4】連続運動負荷によるミトコンドリア中サイトレートシンセターゼ活性の変化を示す。横軸に実験群の種類、縦軸に酵素活性を示す。

【図2】

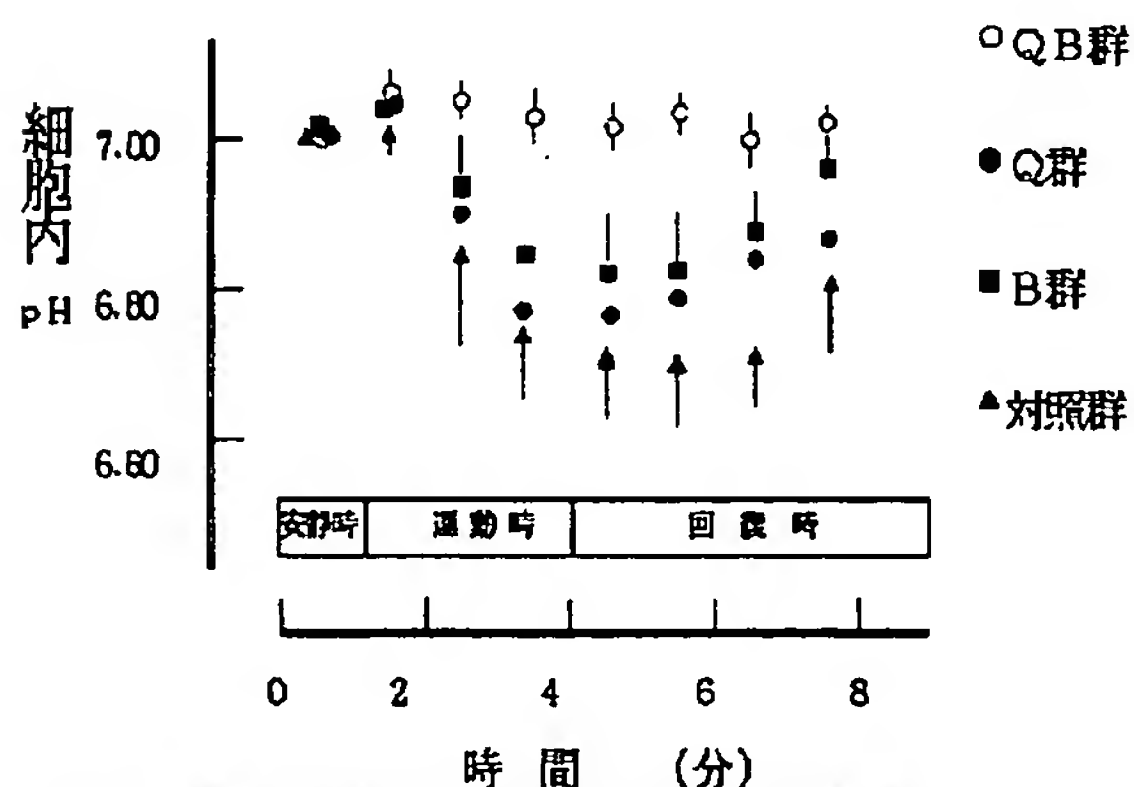


図2 運動負荷後ラット右後脚腓腹筋のpH動態

【図4】

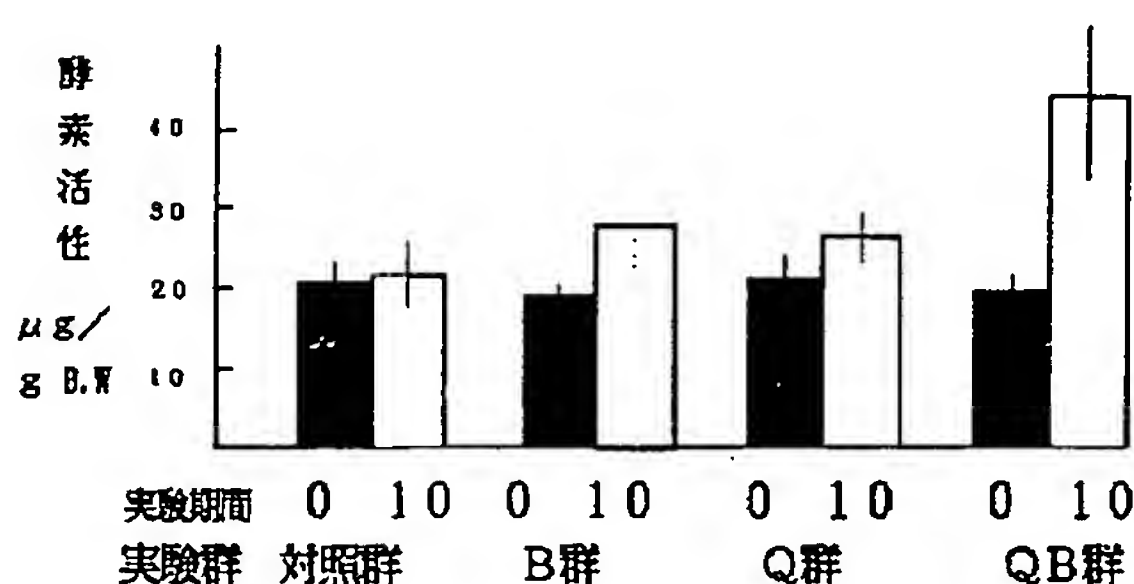
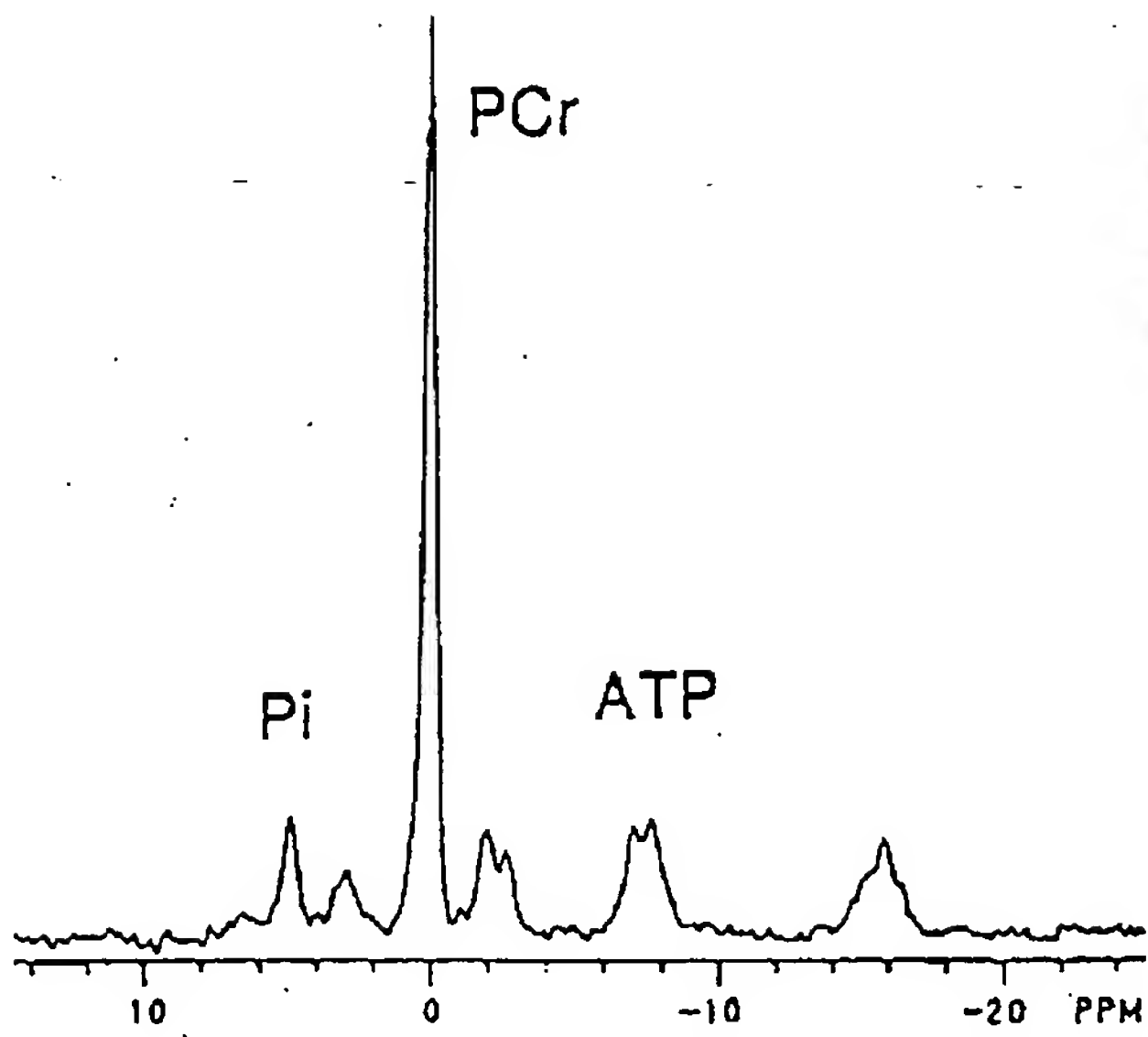


図4 連続運動負荷によるミトコンドリア中サイトレートシンセターゼ活性の変化

【図1】

安静時の筋肉の ^{31}P NMR スペクトル

【図3】

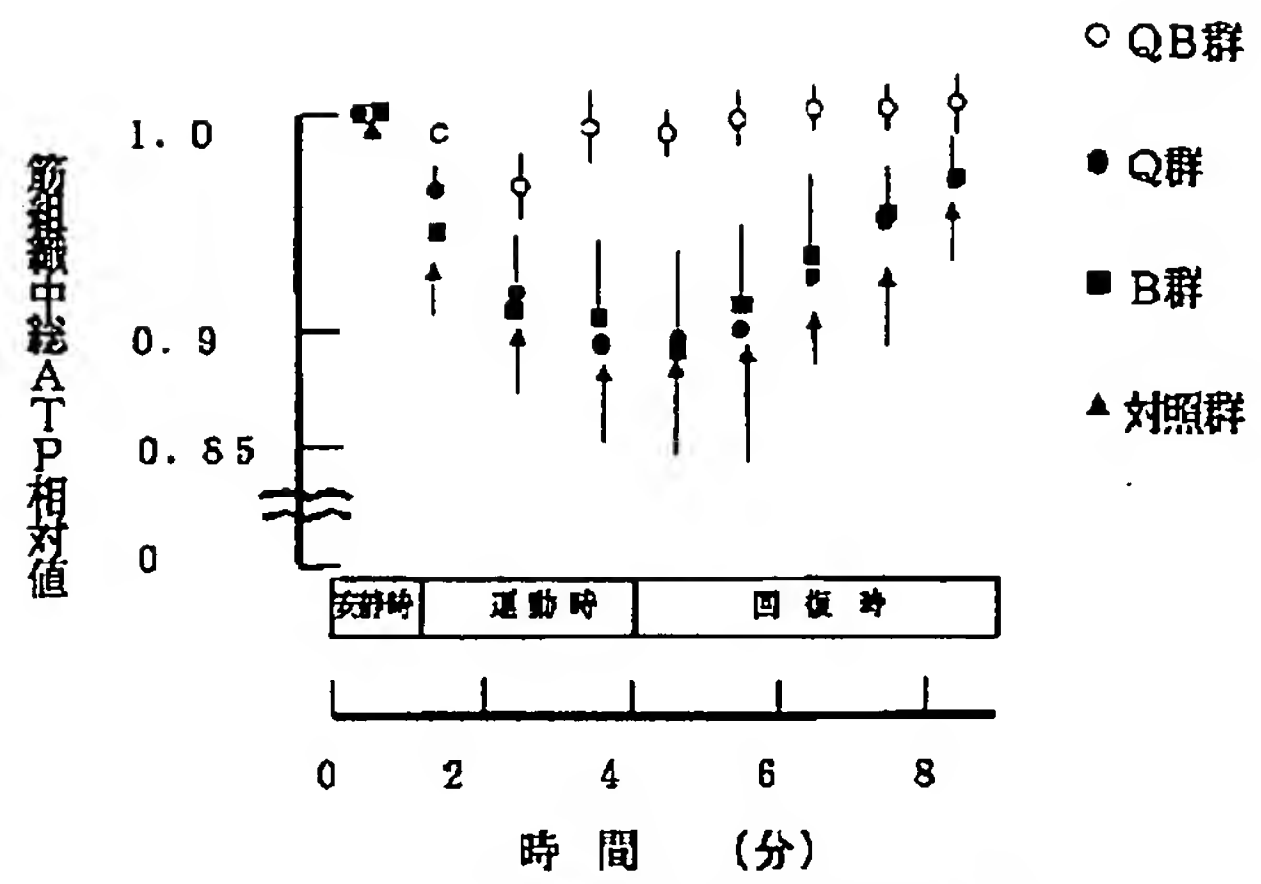


図3 ラット腓腹筋の総ATPの経時的変化